

Derwent Abstract for **DE 2803581 A 19790802**

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002259044

WPI Acc No: 1979-58246B/ 197932

Antifungal antibiotic tetra-hydro-echinocandin-b ether derivs. - prepd.  
e.g. by condensation of tetra-hydro-echinocandin B with amino-alcohol  
cpds.

Patent Assignee: SANDOZ-PATENT-GMBH (SANO )

Inventor: KELLERJUSL C

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
<b>DE 2803581</b>	<b>A</b>	<b>19790802</b>			197932	B

Priority Applications (No Type Date): DE 278803581 A 19780127

Abstract (Basic): DE 2803581 A

New tetrahydro-echinocandin B derivs. are of formula (I) and their  
acid addn. salts.

In (I) m = O, 1, 2 3 or 4; R<sub>1</sub> = H; 1-12C alkyl; 3-7C cycloalkyl;  
(3-7C cycloalkyl)-(1-3C alkyl) phenyl or 7-10C phenylalkyl opt. mono-  
or disubstd. in the phenyl ring by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, F, Cl, Br  
or OH (substituents being identical if disubstd.); hydroxyethyl; 3-6C  
alkoxyethyl; furylmethyl; or tetrahydrofurylmethyl; R<sub>2</sub> = H or 1-4C  
alkyl; or R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(A=-CH<sub>2</sub>-, -O- or -NR<sub>4</sub>-; R<sub>4</sub> = H or  
1-4 C alkyl); and R<sub>3</sub> = residue of formula (II) (where R<sub>5</sub> is  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CH<sub>3</sub>).

(I) have antimycotic activity, with little or no antibacterial  
activity. They are active against both yeasts and hyphomycetes, and are  
useful in the treatment of topical and systemic mycoses.

Title Terms: ANTIFUNGAL; ANTIBIOTIC; TETRA; HYDRO; ETHER; DERIVATIVE;  
PREPARATION; CONDENSATION; TETRA; HYDRO; AMINO; ALCOHOL; COMPOUND

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): C07D-487/14

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-E; B12-A02; C02-E; C12-A02

**BEST AVAILABLE COPY**

51

Int. Cl. 2:

C07 D 487/14

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 03 581 A 1

11

# Offenlegungsschrift 28 03 581

21

Aktenzeichen:

P 28 03 581.6

22

Anmeldetag:

27. 1. 78

43

Offenlegungstag:

2. 8. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Derivate des Tetrahydro-echinocandin B

71

Anmelder:

Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach

72

Erfinder:

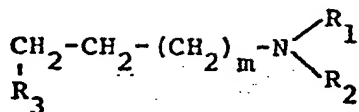
Keller-Juslen, Camilla, Dr.; Kuhn, Max; Basel (Schweiz)

DE 28 03 581 A 1

2803581

Patentansprüche:

## 1. Neue Verbindungen der Formel I,



I.

worin m eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und ent-  
 weder  $\text{R}_1$  für (i) Wasserstoff, (ii) Alkyl mit 1 bis  
 12 Kohlenstoffatomen, (iii) Cycloalkyl mit 3 bis  
 7 Kohlenstoffatomen, (iv) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlen-  
 stoffatomen, welches monosubstituiert ist durch  
 Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, (v) Phenyl  
 oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen,  
 wobei der Phenylring von jedem der beiden Reste  
 unsubstituiert oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlen-  
 stoffatomen, durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen  
 oder durch ein Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder  
 Hydroxy mono- oder disubstituiert ist, mit der Mass-  
 gabe, dass, wenn der Ring disubstituiert ist, die  
 Substituenten gleich sind, (vi) Hydroxyäthyl,  
 (vii) Alkoxyäthyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder  
 (viii) Furylmethyl oder Tetrahydrofurylmethyl, und  
 $\text{R}_2$  für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlen-  
 stoffatomen stehen oder  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  zusammen eine Gruppe  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_2-$  bedeuten, wobei A für eine Bindung  
 $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  oder  $-\text{NR}_4-$  steht, wobei  $\text{R}_4$  Wasserstoff  
 oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 und  $\text{R}_3$  einen Rest der Formel II

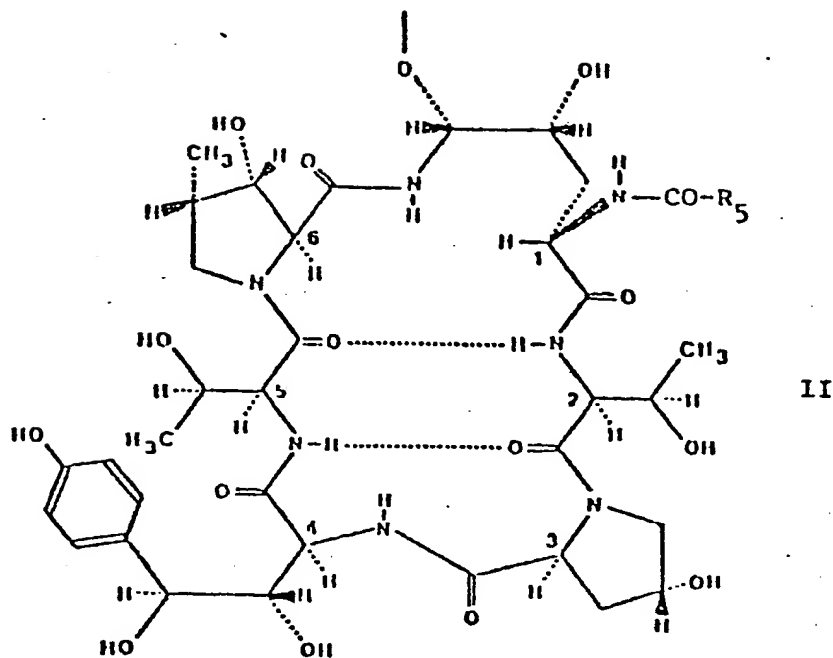
909831/0200

ORIGINAL INSPECTED

- 2 -

100-4521/R

2803581



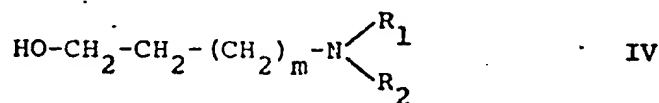
darstellt, worin  $R_5$   $-(CH_2)_{16}-CH_3$  bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben, und ihre Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel III,



worin  $R_3$  obige Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel IV,



worin  $m$ ,  $R_1$  und  $R_2$  obige Bedeutung haben, kondensiert, oder dass man

909831/0200

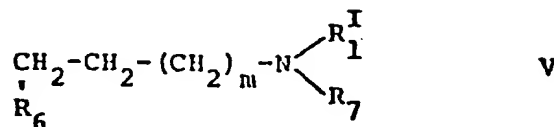
- 4 -

100-4521/R

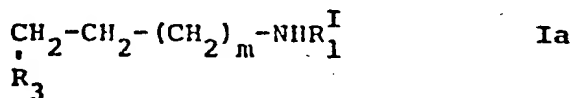
- 3 -

2803581

b) aus einer Verbindung der Formel V,

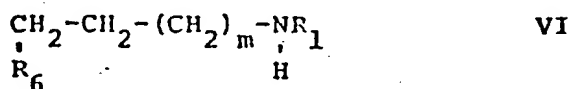


5 worin m obige Bedeutung besitzt,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  die obige  
Bedeutung von  $\text{R}_1$  besitzt, mit der Massgabe, dass  
es nicht durch Halogen, mono- oder disubstituiertes  
Phenyl oder Phenylalkyl bedeuten kann,  $\text{R}_6$  einen  
Rest der Formel II mit obiger Bedeutung darstellt,  
wobei  $\text{R}_5$  für  $-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$  oder  
10  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$  steht und  $\text{R}_7$   
eine unter hydrogenolytischen Bedingungen abspaltbare  
Gruppe darstellt, die Aminoschutzgruppe hydrogenolytisch  
abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel Ia



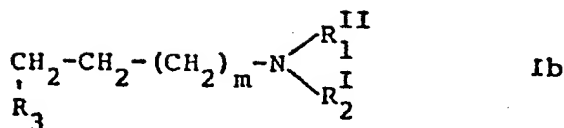
15 worin m,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  und  $\text{R}_3$  obige Bedeutung besitzen, er-  
halten wird oder dass man

c) eine Verbindung der Formel VI,



20 worin m,  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_6$  obige Bedeutung besitzen,  
reduktiv alkyliert, wobei eine Verbindung der  
Formel Ib

909831/0200



10 worin m und R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzen und entweder R<sub>1</sub><sup>II</sup> die obige Bedeutung von R<sub>1</sub> besitzt, indem es verschieden von Wasserstoff ist, und ein α-Kohlenstoffatom mit mindestens einer Wasserstoffbindung besitzt, und R<sub>2</sub><sup>I</sup> für Wasserstoff steht, oder R<sub>1</sub><sup>II</sup> die obige Bedeutung von R<sub>1</sub> besitzt und R<sub>2</sub><sup>I</sup> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das α-Kohlenstoffatom mindestens eine Wasserstoffbindung besitzt, erhalten wird und anschliessend gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formeln I, Ia und Ib in ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine der Verbindungen der Formel I enthalten.

NACHGEFICHT

-5-

2803581

SANDOZ-PATENT-GMBH  
7850 Lörrach

Case 100-4521/R

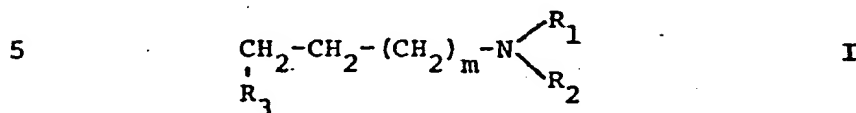
Derivate des Tetrahydro-echinocandin B

909831/0200

2803581

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate des  
Tetrahydro-echinocandin B.

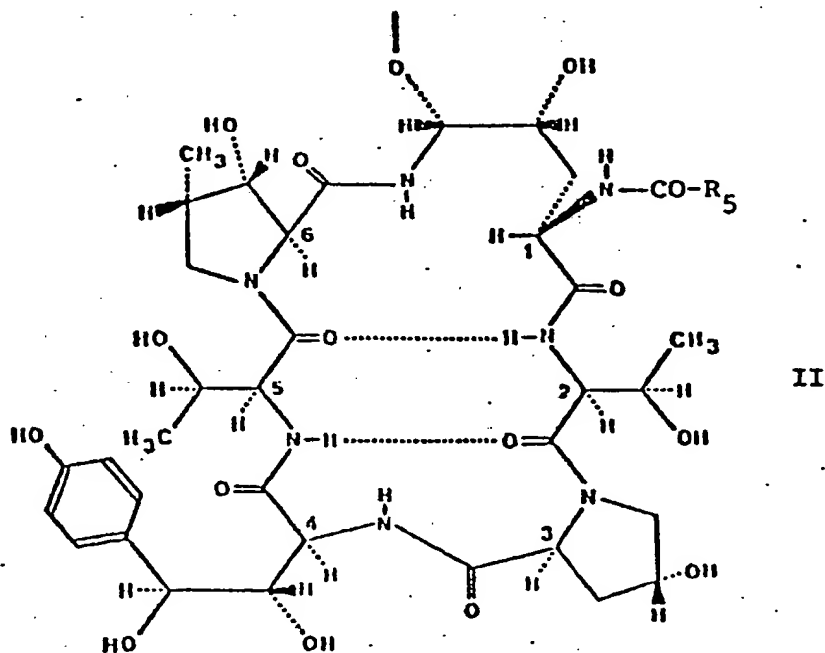
Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen der  
Formel I,



worin m eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und ent-  
weder R<sub>1</sub> für (i) Wasserstoff, (ii) Alkyl mit 1 bis  
12 Kohlenstoffatomen, (iii) Cycloalkyl mit 3 bis

2803581

- 7 Kohlenstoffatomen, (iv) Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welches monosubstituiert ist durch Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, (v) Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Phenylring von jedem der beiden Reste unsubstituiert oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch ein Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder Hydroxy mono- oder disubstituiert ist, mit der Massgabe, dass, wenn der Ring disubstituiert ist, die Substituenten gleich sind, (vi) Hydroxyäthyl, (vii) Alkoxyäthyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder (viii) Furylmethyl oder Tetrahydrofurylmethyl, und  $R_2$  für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen eine Gruppe  $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_2-$  bedeuten, wobei A für eine Bindung  $-CH_2-$ ,  $-O-$  oder  $-NR_4-$  steht, wobei  $R_4$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und  $R_3$  einen Rest der Formel II



909831/0200

2803581

darstellt, worin  $R_5 - (CH_2)_{16} - CH_3$  bedeutet.

m ist vorzugsweise die Zahl 0 oder 1.

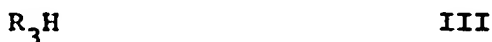
$R_1$  stellt zweckmässigerweise Cycloalkyl, Alkyl mono-substituiert durch Cycloalkyl, Hydroxyäthyl oder Alkoxyäthyl und insbesondere Wasserstoff oder Alkyl dar.  
 $R_2$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl.

Bedeutet  $R_1$  Alkyl, so enthält dieses zweckmässigerweise 1 bis 9 Kohlenstoffatome, vorzugsweise aber 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Die Alkylgruppe ist zweckmässigerweise in der  $\alpha$ -Stellung verzweigt oder eine geradkettige Alkylgruppe.

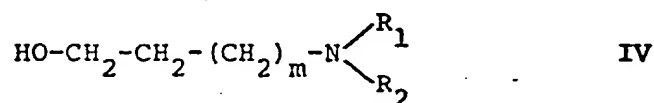
Jedes andere Alkylteilstück in  $R_1$  und/oder  $R_2$  enthält vorzugsweise 2 oder insbesondere 1 Kohlenstoffatom. Jedes Cycloalkylteilstück enthält vorzugsweise 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatome.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man

a) eine Verbindung der Formel III,



worin  $R_3$  obige Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel IV,

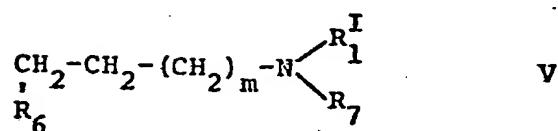


worin m,  $R_1$  und  $R_2$  obige Bedeutung haben, kondensiert, oder

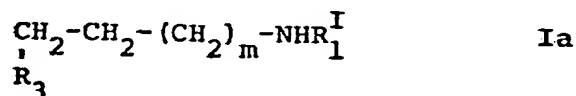
909831/0200

2803581

b) indem man aus einer Verbindung der Formel V,

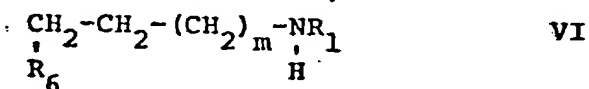


5 worin m obige Bedeutung besitzt,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  die obige  
Bedeutung von  $\text{R}_1$  besitzt, mit der Massgabe, dass  
es nicht durch Halogen, mono- oder disubstituiertes  
Phenyl oder Phenylalkyl bedeuten kann,  $\text{R}_6$  einen  
Rest der Formel II mit obiger Bedeutung darstellt,  
wobei  $\text{R}_5$  für  $-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$  oder  
10  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$  steht und  $\text{R}_7$   
eine unter hydrogenolytischen Bedingungen abspaltbare  
Gruppe darstellt, die Aminoschutzgruppe hydrogenolytisch  
abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel Ia



15 worin m,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  und  $\text{R}_3$  obige Bedeutung besitzen, er-  
halten wird oder indem man

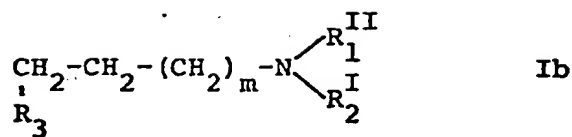
c) eine Verbindung der Formel VI,



20 worin m,  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_6$  obige Bedeutung besitzen,  
reduktiv alkyliert, wobei eine Verbindung der  
Formel Ib

909831/0200

2803581



- worin m und R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzen und entweder R<sub>1</sub><sup>II</sup> die obige Bedeutung von R<sub>1</sub> besitzt, indem es verschieden von Wasserstoff ist, und ein α-Kohlenstoffatom mit mindestens einer Wasserstoffbindung besitzt, und R<sub>2</sub><sup>I</sup> für Wasserstoff steht, oder R<sub>1</sub><sup>II</sup> die obige Bedeutung von R<sub>1</sub> besitzt und R<sub>2</sub><sup>I</sup> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das α-Kohlenstoffatom mindestens eine Wasserstoffbindung besitzt, erhalten wird.

- Das Verfahren a) kann in Gegenwart einer starken organischen Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure oder einer Mineralsäure, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, durchgeführt werden. Vorzugsweise sind 8 bis 20 Mol eines Aminoalkohols pro Mol einer Verbindung der Formel III vorhanden. Vorzugsweise ist ein aprotisches polares Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, vorhanden.

- Das Verfahren b) kann nach für eine milde Hydrogenolyse in Gegenwart eines Katalysators an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Ein geeigneter Katalysator ist Palladium auf Kohle. R<sub>7</sub> ist zweckmässigerweise die Benzyloxycarbonylgruppe. Die Reaktion findet zweckmässigerweise in einer Aethanol/Essigsäure-Mischung statt.

Das Verfahren c) kann nach für die reduktive Alkylierung eines Amins in Gegenwart eines Ketons oder Aldehydes an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

- 5 Es kann sich hierbei um eine Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium auf Kohle oder Platinoxid als Katalysator handeln. Zweckmässigerweise ist ein inertes Lösungsmittel wie z.B. Aethanol/Essigsäure oder Aethanol anwesend. Für Verbindungen, die einen
- 10 Halogensubstituenten enthalten, wird vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, beispielsweise in Methanol, verwendet.

- Es kann angenommen werden, dass eine Verbindung der Formel VI, worin  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, durch Anwendung eines Ueberschusses eines geeigneten Ketons
- 15 bzw. eines Aldehydes direkt in ein Dialkylderivat der Formel Ib, worin  $R_1^{II}$  und  $R_2^I$  die gleiche Bedeutung besitzen, übergeführt werden kann. Besonders geeignet ist es Dimethylderivate auf diese Weise her-
- 20 zustellen.

- Es kann angenommen werden, dass das Herstellungs- und das Aufarbeitungsverfahren zweckmässigerweise unter milden Bedingungen stattfindet, z.B. unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen, um auf diese Weise ein
- 25 Spaltung des cyclischen Tetrahydro-echinocandin B-Peptidrestes zu vermeiden.

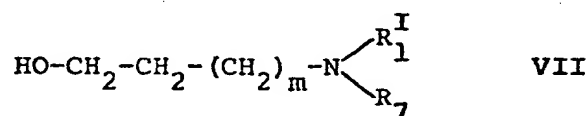
Die Herstellungsverfahren werden vorzugsweise bei Temperaturen von  $-10^{\circ}$  bis  $50^{\circ}$  C, insbesondere bei Temperaturen von  $0^{\circ}$  bis  $20^{\circ}$  C, durchgeführt.

2803581

5 Zweckmässigerweise werden die Verbindungen der Formel I in Form ihres Acetates isoliert, das anschliessend in das Salz einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, oder in die freie Base auf an sich bekannte Weise übergeführt werden kann.

Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen oder umgekehrt.

10 Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formel V können analog zum Verfahren a) hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VII,



worin m,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  und  $\text{R}_7$  obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel VIII,



15 worin  $\text{R}_6$  obige Bedeutung hat, kondensiert.

Tetrahydro-echinocandin B (Formel III) ist auch unter der Bezeichnung Tetrahydro-SL 7810/F bekannt und wird in der DOS 2,549,127 offenbart.

20 Insoweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht besonders beschrieben ist, sind diese bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden oder in Analogie zu den vorliegend beschriebenen Verfahren oder zu bekannten Verfahren hergestellt und gereinigt werden.

909831/0200

Die Aminoalkyläther der Formel I und ihre Salze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Die Verbindungen sind schwach oder nicht wirksam gegen  
5 die üblichen Vertreter der grampositiven und gram-  
negativen Bakterienstämme. Sie zeigen hingegen eine  
ausgeprägte antimykotische Wirksamkeit, sowohl gegen  
Hefen wie auch gegen Hyphomyceten, wobei die Erreger  
verschiedenster Mykosen in Frage kommen. Die Ver-  
10 bindungen sind deshalb zur Behandlung von Oberflächen-  
und Systemmykosen einsetzbar.

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I  
allein oder in geeigneten Arzneiformen gemeinsam mit  
anorganischen oder organischen, pharmakologisch  
15 indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden.

In den folgenden Beispielen erfolgen alle Temperatur-  
angaben in Celsiusgraden und sind nicht korrigiert.

Die Endprodukte werden, soweit nicht anders angegeben,  
im Vakuum während 15 Stunden bei Zimmertemperatur  
20 getrocknet.

2803581

Beispiel 1: Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)  
äther (Verfahren a)

- a) 21,32 g Tetrahydro-echinocandin B werden in 180 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren 39,0 g  
5 2-Aminoäthanol-hydrochlorid und 33,2 ml einer wasserfreien Lösung von HCl in Dimethylformamid (1,46 g gasförmiges HCl) zugegeben. Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur unter Rühren. Nach 7,5 Stunden wird die Säure durch Zugabe von 35 ml  
10 1 N Natriumbicarbonatlösung abgestumpft und bei 60 ° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 30 bis 35 ° in 100 ml Methanol gelöst und auf eine Säule von 1,2 kg Sephadex LH<sub>20</sub> in Methanol aufgetragen und mit Methanol eluiert. Das Rohprodukt  
15 aus der Gelfiltration wird in Chloroform-Methanol (1 : 1) gelöst, 40 g Kieselgel zugegeben, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Pulver auf eine Säule aufgetragen. Die Elution mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 17,5 : 2) +  
20 0,5 % Eisessig liefert Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat.
- b) Das Acetat wird in 20 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung 30 ml einer ca. 1 %igen ätherischen HCl-Lösung bis zur schwach sauren Reaktion zuge-  
25 tropft. Nach Zugabe von 400 ml Aether wird die erhaltene Fällung abfiltriert und nach Waschen mit Aether 15 Stunden bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet, wobei Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-hydrochlorid als farbloses amorphes  
30 Pulver erhalten wird.

909831/0200

2803581

Smp. 200 - 203 °

$[\alpha]_D^{20} = - 47,7^\circ$  (c = 1,128 in Methanol)

- c) 120 g Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat werden in 250 ml Wasser und 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) während 1 Stunde gerührt. Anschliessend gibt man 450 ml 1 N Natriumbicarbonatlösung zu und trennt die organische Phase ab. Nach viermaligem Waschen der wässrigen Phase mit 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) wird der organische Extrakt über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 300 ml Methanol gelöst und diese Lösung zu 3 Liter Aether getropft. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und 15 Stunden im Vakuum getrocknet, wobei Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther als farbloses amorphes Pulver, Smp. 213 - 216 ° (nach 15 Stunden Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur), anfällt.

$[\alpha]_D^{20} = - 45,1^\circ$  (c = 1,597 in Methanol)

Beispiel 2: Tetrahydro-echinocandin B-[2-(1-pyrrolidinyl)äthyl]äther (Verfahren a)

- Eine Lösung von 11,5 g N-(2-Hydroxyäthyl)pyrrolidin in 500 ml Dioxan wird mit 20,0 g p-Toluolsulfonsäurehydrat und 100 g Molekularsieb Merck 4A versetzt. Nach 1/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Molekularsieb abfiltriert und 10,63 g Tetrahydro-

2803581

Smp. 200 - 203 °

$[\alpha]_D^{20} = - 47,7^\circ$  (c = 1,128 in Methanol)

- c) 120 g Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat werden in 250 ml Wasser und 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) während 1 Stunde gerührt. Anschliessend gibt man 450 ml 1 N Natriumbicarbonatlösung zu und trennt die organische Phase ab. Nach viermaligem Waschen der wässrigen Phase mit 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) wird der organische Extrakt über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 300 ml Methanol gelöst und diese Lösung zu 3 Liter Aether getropft. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und 15 Stunden im Vakuum getrocknet, wobei Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther als farbloses amorphes Pulver, Smp. 213 - 216 ° (nach 15 Stunden Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur), anfällt.
- $[\alpha]_D^{20} = - 45,1^\circ$  (c = 1,597 in Methanol)

Beispiel 2: Tetrahydro-echinocandin B-[2-(1-pyrrolidinyl)äthyl]äther (Verfahren a)

- Eine Lösung von 11,5 g N-(2-Hydroxyäthyl)pyrrolidin in 500 ml Dioxan wird mit 20,0 g p-Toluolsulfonsäurehydrat und 100 g Molekularsieb Merck 4A versetzt. Nach 1/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Molekularsieb abfiltriert und 10,63 g Tetrahydro-

2803581

echinocandin B zu der Lösung gegeben. Nach 3 Stunden  
Rühren wird die überschüssige Säure mit 5 ml  
1 N Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und analog  
Beispiel 1 aufgearbeitet, wobei Tetrahydro-  
5 echinocandin B-[2-(1-pyrrolidiny1)äthyl]äther-  
hydrochlorid anfällt.

Farbloses amorphes Pulver

Smp. 191 - 195 °

$[\alpha]_D^{20} = - 48,7^\circ$  (c = 0,718 in Methanol)

10 Beispiel 3: Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)  
äther (Verfahren b)

- a) Eine Suspension von 400 mg Palladium-Kohle  
(10 % Pd) in 50 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) wird  
1 Stunde vorhydriert. Anschliessend gibt man eine  
15 Lösung von 4,0 g Mono-(2-N-benzyloxycarbonylamino-  
äthyl)äther-Derivat von Tetrahydro-echinocandin B  
in 50 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) zu. Nach  
5 Stunden Hydrieren bei 20 ° unter Atmosphärendruck  
wird der Katalysator abfiltriert und das klare  
20 Filtrat im Vakuum eingedampft, wobei die Titelver-  
bindung als Acetat anfällt.
- b) 3,8 g Acetat werden in 20 ml Methanol gelöst und  
die Lösung auf 0 ° abgekühlt. Zu dieser Lösung  
werden 12 ml einer ätherischen HCl-Lösung, die  
25 99 mg HCl enthält, zugegeben. Anschliessend wird  
das gebildete Hydrochlorid mit 500 ml Aether aus-  
gefällt und nach Abfiltrieren mit Aether gewaschen.  
Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther . HCl

2803581

fällt als farbloses amorphes Pulver aus. Smp. 200 - 203 °, nach 16 Stunden Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur.

$$[\alpha]_D^{20} = - 47,7^\circ \quad (c = 1,128 \text{ in Methanol})$$

5 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

- 10,8 g Tetrahydro-echinocandin B in 100 ml Dioxan suspendiert, werden mit 9,95 g 2-(N-Benzoyloxycarbonyl-amino)äthanol und 300 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Reaktionsansatz mit 100 ml Aether verdünnt und das Rohprodukt mit 1 Liter Hexan ausgefällt. Dieses Material wird nach Abfiltrieren in 500 ml Chloroform-Isopropanol (7 : 3) aufgenommen und dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase liefert nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum einen Rückstand. Die Substanz wird an Kieselgel imprägniert und das Pulver auf eine Säule von Kieselgel gebracht. Die Elution erfolgt zunächst mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 17,5 : 2), dann mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 11 : 1) und liefert das Ausgangsmaterial.

Beispiel 4: Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)  
äther

- Eine Suspension von 100 mg Palladium-Kohle (10 % Pd) in 5 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) wird eine Stunde vorhydriert. Anschliessend gibt man eine Lösung von 1,080 g ca. 85 %iges Echinocandin B-(2-N-benzyloxy-

909831/0200

- carbonylaminoäthyl)äther [Smp. 172 - 176 °;  $[\alpha]_D^{20} = -37,7^\circ$  (c = 0,705 in Methanol)] in 5 ml Aethanol-Eisessig (9 : 1) zu. Nach 7 Stunden Hydrieren bei 20 ° unter Atmosphärendruck wird der Katalysator
- 5 abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird an 5 g Kieselgel imprägniert und das Pulver auf eine Säule von Kieselgel gebracht. Die Elution mit Chloroform-Methanol-Wasser (70 : 25 : 4) + 1 % Eisessig liefert Tetrahydro-
- 10 echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther-acetat. Dieses kann analog Beispiel 1b und 1c in das Hydrochlorid und in die freie Base übergeführt werden.

Beispiel 5: Tetrahydro-echinocandin B-(3-isopropylaminopropyl)äther (Verfahren c)

- 15 Eine Suspension von 600 mg  $PtO_2$  in 60 ml Aethanol wird während 1 Stunde vorhydriert. Anschliessend gibt man eine Lösung von 6,5 g Tetrahydro-echinocandin B-(3-aminopropyl)äther-acetat in 60 ml Aethanol und 20 ml Aceton zu und hydriert 6 Stunden bei 20 ° unter
- 20 Atmosphärendruck. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel imprägniert und auf eine Säule von Kieselgel aufgetragen. Die Elution mit Chloroform-Methanol-Wasser (80 : 17,5 : 2) + 0,5 %
- 25 Eisessig liefert Tetrahydro-echinocandin B-(3-isopropylaminopropyl)äther-acetat. Die Verbindung wird analog Beispiel 1b in Tetrahydro-echinocandin B-(3-isopropylaminopropyl)äther-hydrochlorid als amorphes Pulver, Smp. 191 - 194 °,  $[\alpha]_D^{20} = -44,1^\circ$  (c = 0,645
- 30 in Methanol), übergeführt.

2803581

Beispiel 6: Tetrahydro-echinocandin B-(2-dimethyl-  
aminoäthyl)äther (Verfahren c)

500 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) werden in  
50 ml Alkohol-Eisessig (9 : 1) 1 Stunde vorhydriert.  
5 Anschliessend wird eine Lösung von 5,0 g Tetrahydro-  
echinocandin B-(2-aminoäthyl)äther als Essigsäuresalz  
in 50 ml Alkohol-Eisessig (9 : 1) und 17,2 ml Form-  
aldehydlösung (35 Gewichtsprozent Formaldehyd) zuge-  
geben und 18 Stunden bei 20 ° unter Atmosphärendruck  
10 hydriert. Danach wird vom Katalysator abfiltriert und  
das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand  
wird an 10 g Kieselgel imprägniert und auf eine Säule  
von Kieselgel gebracht. Die Elution mit Chloroform-  
Methanol-Wasser (65 : 30 : 5) + 0,5 % Eisessig liefert  
15 die Titelverbindung in Form des  
Essigsäuresalzes. Das Acetat wird analog zu Beispiel  
3b in das amorphe Hydrochlorid übergeführt. Smp. 197 -  
202 °;  $[\alpha]_D^{20} = -46,2^\circ$  (c = 0,85 in Methanol).


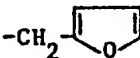

20 Beispiel 7: Tetrahydro-echinocandin B-[2-(o-chlor-  
benzylamino)äthyl]äther

315 mg Natriumcyanoborhydrid werden zu einer Lösung  
von 5,85 g Tetrahydro-echinocandin B-(2-aminoäthyl)  
äther-acetat und 1,4 g o-Chlorbenzaldehyd in 125 ml  
Methanol zugefügt. Man rührt die Mischung während  
25 2 Stunden und verdampft anschliessend im Vakuum bei  
Zimmertemperatur. Der Rückstand wird an Silicagel  
chromatographiert und weiter wie in Beispiel 5 aufge-  
arbeitet, wobei die Titelverbindung in Form des  
amorphen Hydrochlorides erhalten wird. Smp. 180 - 183 °;  
30  $[\alpha]_D^{20} = -47,3^\circ$  (c = 0,70 in Methanol).

909831/0200

2803581

Es wurden ferner die folgenden Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Smp. <sup>1)</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c in CH <sub>3</sub> OH)
8 <sup>2)</sup>	H	H	1	202 - 204 °	- 42,2 (0,74)
9 <sup>2)</sup>	H	H	2	202 - 206 °	- 41,9 (0,70)
10 <sup>3)</sup>	CH <sub>3</sub>	H	0	191 - 194 °	- 41,8 (0,63)
11 <sup>3)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	187 - 191 °	- 46,3 (0,90)
12 <sup>3)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0	189 - 192 °	- 46,8 (1,18)
13 <sup>3)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	191 - 194 °	- 44,1 (0,65)
14 <sup>3)</sup>	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	196 - 200 °	- 47,6 (1,34)
15 <sup>3)</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0	192 - 194 °	- 44,3 (0,80)
16 <sup>3)</sup>		H	0	183 - 186 °	- 44,8 (1,12)
17 <sup>3)</sup>		H	0	184 - 188 °	- 46,6 (0,67)
18 <sup>3)</sup>		H	0	190 - 192 °	- 45,3 (1,82)
19 <sup>4)</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	197 - 202 °	- 46,2 (0,85)
20 <sup>4)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	0	188 - 192 °	- 44,6 (0,79)
21 <sup>4)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	187 - 191 °	- 45,0 (0,84)

1) Hydrochlorid

2) Hergestellt analog Beispiele 1 bis 4.

3) Hergestellt analog Beispiele 1 bis 6.

4) Hergestellt analog Beispiele 1, 2, 5, 6.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**